

極めて広範囲の Barrett 食道に発生した表在腺癌の 1 例

東京電力病院外科, 慶應義塾大学外科*, 同 病理診断部**

加藤悠太郎 露木 晃 菊池 潔 徳山 丞
藤城 保男 小澤 壯治* 北島 政樹* 池田 栄二**

本邦でも生活の欧米化に伴い, Barrett 食道および Barrett 食道癌が増加している. 患者は 45 歳の男性. 10 年以上前より胃食道逆流症にて定期的に経過観察されていた. 今回上部消化管造影にて下部食道異常陰影を指摘され, 当科を受診. 精査にて 15cm 長の Barrett 食道に発生した 2 型中分化腺癌と診断し, 開胸開腹胸部食道亜全摘を施行. 病理診断では p (SM), pN0 であった. 予後は良好で, 術後 2 年 9 月の現在無再発生存中である. 本症例の Barrett 食道は極めて長く, 検索した限りでは腺癌発生例中, 本邦で最も広範囲であった. また p53 変異が癌部および癌部近傍後壁側の非癌部において陽性であり, 同遺伝子変異が Barrett 食道および腺癌の発生に関与している可能性が示唆された. Barrett 食道表在癌の切除成績は極めて良好なため, 早期発見を目的とした胃食道逆流症のサーベイランスが最も重要である.

はじめに

近年, 本邦でも生活の欧米化により胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux diseases ; GERD) とそれに引き続く Barrett 食道の発生率が増加している. それに伴って食道癌の主体が扁平上皮癌である本邦でも Barrett 食道を発生母地とした腺癌の報告例が増えている. 今回, GERD に対する定期検査で, 15cm 長という極めて広範囲な Barrett 食道に発生した腺癌が発見され, 外科的治療により良好な予後を得た症例を経験したので報告する. また, 摘出標本における p53 遺伝子変異状況のマッピングにて興味深い所見を得たので合わせて報告する.

症 例

患者: 45 歳, 男性

主訴: 胸やけ

既往歴, 家族歴: 特記すべき事項なし.

現病歴: 20 年以上前より飲酒時および仰臥就寝時に胸やけを自覚していた. 28 歳時に近医で初めて上部消化管内視鏡検査を受け, 食道裂孔ヘルニアおよび逆流性食道炎と診断された. この時食道が通常より約 10 cm 短いとの説明を受けた. 以後 33 歳まで内視鏡的定期検査にて上記病変に著変を認めなかった. その後 2 年ごとに上部消化管造影を受けていたが, 平成 11 年 5

月の同検査にて下部食道の異常陰影を指摘され, 当科を紹介受診した.

初診時現症: 貧血, 黄疸なく, 胸腹部には異常所見を認めなかった.

初診時血液検査所見: 血液生化学検査所見に異常なく, 血清 CEA 値, squamous cell carcinoma 関連抗原値, CA19-9 値は正常範囲であった.

上部消化管内視鏡検査所見: 門歯列より 25cm から肛門側中下部食道に 15cm 長の全周性に発赤したピロード状粘膜を認めた. 門歯列 33cm から右壁に径 3 cm の 2 型腫瘍を認め, 生検にて中分化型腺癌と診断された (Fig. 1). 発赤した食道粘膜および腫瘍はヨード不染であり, 広範な Barrett 上皮に発生した食道腺癌と診断した. Barrett 上皮の下端すなわち食道胃接合部 (EGJ ; esophago-gastric junction) は同上皮の特徴である粘膜固有層の縦走血管の下端とした. 同血管下端である門歯列 40cm より 43cm まで拳上胃粘膜を認め, 滑脱型食道裂孔ヘルニアと診断した. さらにその直上に Los Angeles 分類 Grade A の逆流性食道炎を認めた.

上部消化管造影検査所見: 食道裂孔ヘルニアおよび下部食道に 15cm 長の Barrett 上皮と径約 3cm の 2 型腫瘍陰影を認めた.

CT 検査所見: 頸胸腹部にリンパ節転移および他臓器転移, 直接浸潤を認めなかった.

以上より Barrett 食道癌 (T2 (MP) N0M0, Stage

Fig. 1 Endoscopy demonstrated a type 2 tumor in the Barrett 's esophagus and a huge hiatal hernia.

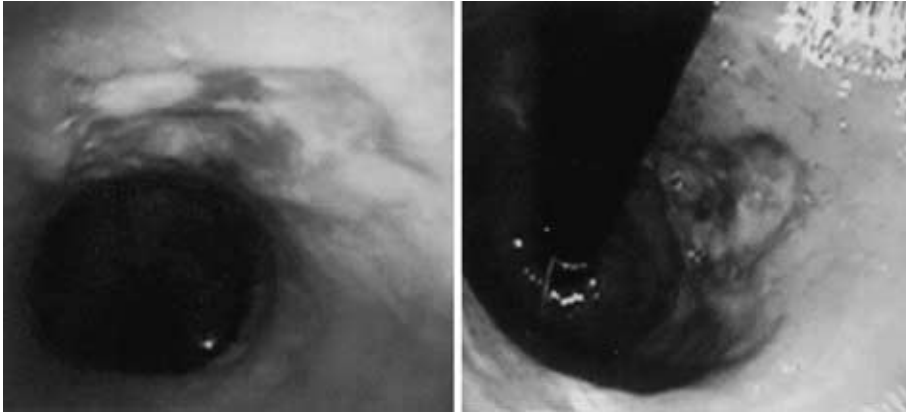


Fig. 2 Resected specimen showed a 3-cm type 2 tumor arising in a widespread Barrett 's esophagus (arrow) The line of EGJ was also indicated.

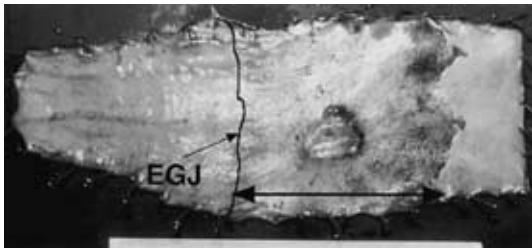
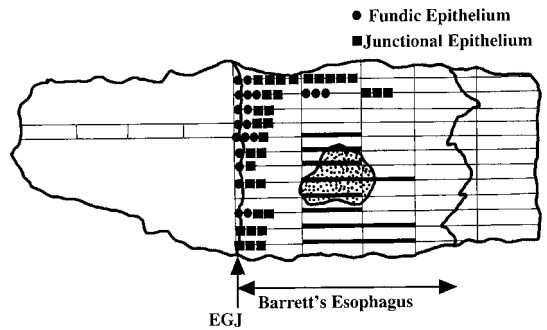


Fig. 3 Immunohistochemical mapping showed positive stain for p53 gene mutation (broad lines) in the cancer nest (dotted area) as well as in the contiguous noncancerous Barrett 's epithelium. The Barrett 's esophagus was mainly composed of SCE, except for the small area lined by FE and JE, as denoted by closed circles and squares, respectively.



II) と診断し、平成 11 年 7 月 27 日手術を施行した。
 手術所見：右第 5 肋間開胸で胸部操作を行い、2 領域郭清を伴う開胸開腹胸部食道亜全摘、後縦隔経路胃管再建術 (D₂) を施行した。手術診断は食道癌・Lt、右壁、2.7×2.3cm、2 型、T₂MP、N0、IM0、Stage II、R0、PM0、DM0、EM0 根治度 A であった。

摘出標本所見：正常食道粘膜の肛門側に約 12cm 長 (摘出後短縮あり) の発赤した Barrett 上皮を認め、そのほぼ中央右壁に 2.7×2.3cm の 2 型腫瘍を認めた (Fig. 2)。

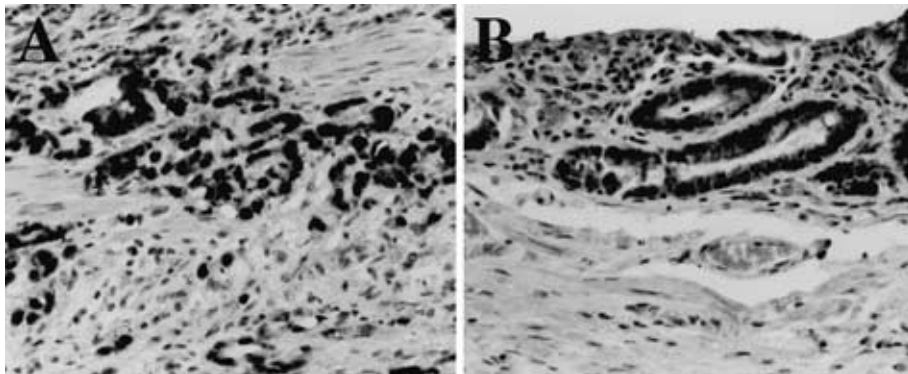
病理組織学的診断：腫瘍の組織型は中分化腺癌で、深達度は p(SM)、ly0、v0、pN0 であった。腫瘍周囲の広範な食道粘膜は、大部分が杯細胞の出現を伴う特殊円柱上皮 (specialized columnar epithelium : SCE) であり、Barrett 食道に発生した腺癌と診断した。また Barrett 食道下端付近の円柱上皮には一部胃底腺類似

の fundic epithelium (FE) および噴門腺類似的の junctional epithelium (JE) も混在した (Fig. 3)。

癌関連遺伝子発現：摘出標本における p53 遺伝子変異状況をマッピングした (Fig. 3)。癌部は p53 変異陽性であった (Fig. 4A)。非癌部では癌部近傍後壁～右壁側の Barrett 上皮に p53 変異陽性部を認めたが、癌部近傍前壁側および癌部より比較的離れた Barrett 上皮では陰性であった (Fig. 4B)。また Barrett 上皮を構成する 3 種類の円柱上皮のうち、SCE でのみ p53 変異陽性であった。正常食道および胃上皮では p53 変異は

Fig. 4 Microphotographs representative of cancer and non-cancer cells immunohistochemically positive for p53 gene mutation.

A : cancer cells B : non-cancer cells in the Barrett 's epithelium



陰性であった．また癌部は cyclin D1 および c-erbB-2 の発現は陰性であった．

術後経過：軽度の左反回神経麻痺を併発したが保存的に軽快し，術後経過は概ね良好であった．第 26 病日に退院し，術後 2 年 9 月の現在，無再発生存中である．

考 察

Barrett 食道の定義としては円柱上皮が本来の食道胃接合部より 3cm 以上，全周性に食道に進展しているものとする Skinner らの基準¹⁾が一般に受け入れられている．その頻度は一般内視鏡検査施行例の 0.25~4%とされている^{2)~4)}．Barrett 食道の診断は一般に内視鏡検査で行われる．Barrett 食道の上端すなわち squamocolumnar junction はヨード染色性の違いにより明白である．一方，Barrett 食道の下端すなわち EGJ は，本邦では下部食道括約筋表層の粘膜固有層に透見される縦走血管網に着目し，同血管網下端を EGJ とするのが一般的である⁵⁾．しかし，縦走血管網上の円柱上皮がすべて Barrett 上皮かどうかは不明であり，内視鏡所見だけで厳密に Barrett 食道下端を決定することは難しい．

Barrett 食道が腺癌の発生母地であることは周知であり²⁾，食道癌の主体が腺癌である欧米では Barrett 食道からの発癌率は数%である⁶⁾．Barrett 食道を構成する円柱上皮には前述の FE，JE，SCE があり，発癌の背景は SCE であることが多い．発癌機序としては消化液逆流による粘膜の炎症性変化，脱落と再生の繰返しに基づく metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence が考えられている⁷⁾．

発癌過程における癌関連遺伝子の関与については，p53 変異が多く指摘されている⁸⁾．本症例では p53 変異が癌部および近傍の非癌部 Barrett 上皮においてのみ陽性であった．したがって Barrett 上皮上の p53 変異は同上皮の伸長に伴って連続的に発生したのではなく，散発性に発生したと考えられる．さらに興味深い点は p53 変異が食道右壁(癌部)から後壁(非癌部)にかけてのみ認められ，前壁側に認められなかった点である．問診上本患者は就寝時に仰臥位の時間が長く，仰臥位では就寝不能ほど逆流症状が強い時期もあったことから，消化液逆流による食道後壁側粘膜への持続的刺激が慢性的かつ高度であったために p53 変異が同部位に高かった可能性が示唆される．一方，非癌部円柱上皮のうち p53 変異は SCE にのみ陽性であった点は SCE が発癌の背景であることを支持する所見と考えられる．

癌部および非癌部 Barrett 上皮における p53 変異の有無は文献的にはさまざまであり，しかも検索した限りでは，切除食道標本全域にわたり p53 変異状況をマッピングした報告はなく，その点で本検討は貴重である．これまで Barrett 食道の経過観察においては，dysplasia および早期癌発見を目的とした盲目的生検が奨励されてきたが，本症例のマッピングの結果から，逆流症状が強い場合には就寝時の体位を考慮し，逆流消化液の停滞時間が長いと推察される食道粘膜部位をより重点的に観察，生検することの重要性が示唆される．

Barrett 食道癌の分子生物学的発生機序については

p53 遺伝子変異のほか, c-erbB-2, K-ras, cyclin D1 などの関与が指摘されている⁹⁾が, 本症例では癌部および非癌部 Barrett 上皮とも c-erbB-2, cyclin D1 の発現は陰性であった.

SCE の長さが 3cm 未満のものを近年 short segment Barrett 's esophagus (SSBE) と包括して, その臨床病理学的検討が進められている¹⁰⁾. SSBE 提唱の根拠は長さ 3cm 未満の SCE を持つ被検者の 18% で EGJ に腸上皮化生の指標である杯細胞が認められたとする報告である¹¹⁾. 腸上皮化生が Barrett 食道の発生源である以上, SCE の長さが問題ではなく, 組織学的に腸上皮化生が認められれば 3cm 未満であっても Barrett 上皮とすべきとの考えが一般的である. しかし, SSBE からの発癌率は通常の Barrett 食道に比べてかなり低いと, 臨床的には両者に一線を画すべきである¹⁰⁾. Barrett 食道の進展範囲と発癌率との関連については, Barrett 食道の長さが発癌の危険因子であるとする報告¹²⁾がある. 自験例では Barrett 食道は 15cm 長であり, 1983 年以降の医学中央雑誌で検索した限りでは腺癌を併発したものとしては本邦で最長であった. 一方, 長さや発癌率には相関がないとする報告もある¹³⁾. したがって, SSBE や比較的短長な Barrett 食道も内視鏡的サーベイランスは必要である.

Barrett 食道の伸長速度については不明な点が多い. 本患者は 17 年前の内視鏡検査時に正常食道粘膜が通常より約 10cm 短いとの説明を受けており, その時点で 10cm 程度の Barrett 食道が既に存在したと推察される. 当時の内視鏡所見が現存しないため詳細は不明であるが, 患者の言が正しいとするとこの 17 年間で約 5cm 伸長したことになる.

Barrett 食道癌に対する治療法は扁平上皮癌に対するものと同じである. Barrett 食道癌の多くは進行癌として発見されるため, 治療法の主体は外科的切除である. しかし近年のサーベイランスの向上によって早期癌での発見例が増加しており, 内視鏡的粘膜切除や photodynamic therapy (PDT)¹⁴⁾, Argon plasma coagulation¹⁵⁾を用いた焼灼術など内視鏡的治療も行われている. Barrett 食道発生機序の本質は GERD であり, その定期的観察が Barrett 食道癌の早期発見につながる最も有効な方法である. Barrett 食道表在癌の 5 年生存率は 95% 以上と良好であり¹⁶⁾, 早期発見, 治療が良好な予後をもたらす. また GERD は高齢でなくても発症しうるため, 食道腺癌の早期発見を目的とした場

合, 年齢にかかわらず経過観察を行うべきである.

GERD に対する制酸剤投与や外科的治療が Barrett 食道の予防や退縮, 発癌予防に寄与したとする報告はないが, 今後さらに検討されるべき課題である. また近年, Barrett 食道癌発癌機序における cyclo-oxygenase (COX) 2 の関与が指摘されている¹⁷⁾. さらに COX 阻害剤投与群で食道癌発生率が低い傾向であったとの報告¹⁸⁾も散見され, COX-2 阻害剤と制酸剤の組み合わせが Barrett 食道癌予防につながる可能性がある.

文 献

- 1) Skinner DB, Walther BC, Riddell RH et al : Barrett 's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 198 ; 554 566, 1983
- 2) Naef AP, Savary M, Ozzello L : Columnar-lined lower esophagus : An acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett 's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70 : 826 835, 1975
- 3) Herlihy KJ, Orlando RC, Bryson JC et al : Barrett 's esophagus : clinical, endoscopic, histologic, manometric, and electrical potential difference characteristics. *Gastroenterology* 86 : 436 443, 1984
- 4) Ovaska J, Miettinen M, Kivilaakso E : Adenocarcinoma arising in Barrett 's esophagus. *Dig Dis Sci* 34 : 1336 1339, 1989
- 5) 星原芳雄, 小暮 喬, 福地創太郎 : 下部食道縦走血管の内視鏡的観察とその臨床的意義. *Gastroenterol Endosc* 28 : 941 946, 1984
- 6) Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS : The incidence of adenocarcinoma in Barrett 's esophagus : a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 92 : 212 215, 1997
- 7) Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ et al : Barrett 's esophagus : development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 96 : 1249 1256, 1989
- 8) Casson AG, Mukhopadhyay T, Cleary KR et al : p 53 gene mutations in Barrett 's epithelium and esophageal cancer. *Cancer Res* 51 : 4495 4499, 1991
- 9) 小澤壯治, 安藤暢敏, 北島政樹ほか : Barrett 食道癌化の分子生物学的検討. *日外会誌* 100 : 235 239, 1999
- 10) Weston AP, Krmpotich P, Topalovski M et al : Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett 's esophagus : comparison with traditional long segment Bar-

- rett 's esophagus. *Am J Gastroenterol* 92 : 407-413, 1996
- 11) Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA et al : Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 344 : 1533-1536, 1994
- 12) Iftikhar SY, James PD, Atkinson M et al : Length of Barrett 's oesophagus : an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 33 : 1155-1158, 1992
- 13) Cameron AJ, Lomboy CT : Barrett 's esophagus : age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 103 : 1241-1245, 1992
- 14) Overholt BF, Panjehpour M : Photodynamic therapy in Barrett 's esophagus. *J Clin Laser Med Surg* 14 : 245-249, 1996
- 15) Byrne JP, Armstrong GR, Attwood SE : Restoration of the normal squamous lining in Barrett 's esophagus by argon beam plasma coagulation. *Am J Gastroenterol* 93 : 1810-1815, 1998
- 16) Riddell RH : Early detection of neoplasia of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 91 : 853-863, 1996
- 17) Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS et al : Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett 's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 58 : 2929-2934, 1998
- 18) Zimmemann KC, Sarbia M, Weber AA : Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 59 : 198-204, 1999

A Case of an Early Adenocarcinoma arising in an Extremely Long Barrett 's Esophagus

Yutaro Kato, Akira Tsuyuki, Kiyoshi Kikuchi, Jo Tokuyama, Yasuo Fujishiro,
Soji Ozawa*, Masaki Kitajima* and Eiji Ikeda**

Department of Surgery, Tokyo Denryoku Hospital

*Department of Surgery, Keio University School of Medicine

**Department of Pathology, Keio University School of Medicine

Barrett 's esophagus and subsequent adenocarcinoma have been increasingly encountered in the Japanese population due to dissemination of the Euroamerican lifestyle. We report a case of Barrett 's adenocarcinoma in an extremely long Barrett 's esophagus. A 45-year-old man followed up regularly for symptomatic gastroesophageal reflux diseases(GERD)was admitted for further examination of an abnormal shadow in the lower esophagus identified by an upper gastrointestinal series. Endoscopy showed a 3-cm type 2 tumor at the lower part of an extremely widespread Barrett 's esophagus 15 cm long. Tumor biopsy showed adenocarcinoma. The patient remains alive and recurrence-free 2 years and 9 months after radical thoracic esophagectomy with regional lymphadenectomy. Pathological diagnosis showed moderately differentiated adenocarcinoma invading the submucosal layer, but without lymphatic or vascular invasion. Immunohistochemical staining showed that both the adenocarcinoma and adjacent noncancerous Barrett 's epithelium in the posterior wall of the esophagus were positive for p53 mutation, suggesting its association with the development of Barrett 's esophagus and subsequent adenocarcinoma. To our knowledge, our patient had the most widespread Barrett 's esophagus in Japanese patients with complications of esophageal adenocarcinoma. Patients with early Barrett 's adenocarcinoma are reported to enjoy an extremely favorable prognosis with proper surgical treatment. Endoscopic GERD follow-up may therefore play a crucial role in the early detection of Barrett 's adenocarcinomas, leading to improved overall prognosis for patients developing this malignancy.

Key words : Barrett 's esophageal adenocarcinoma, gastroesophageal reflux diseases, p53

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 1783-1787, 2002]

Reprint requests : Yutaro Kato Department of Surgery, Tokyo Denryoku Hospital 9-2 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0016 JAPAN